

(11)

Offenlegungsschrift 26 53 189

(21)

Aktenzeichen:

P 26 53 189.5

(22)

Anmeldetag:

23. 11. 76

(43)

Offenlegungstag:

8. 6. 77

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

26. 11. 75 Australien 4078-75

(54)

Bezeichnung:

Cyclopropanverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Insektizide

(71)

Anmelder:

Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization,
Campbell (Australien)

(74)

Vertreter:

Fincke, H., Dr.-Ing.; Bohr, H., Dipl.-Ing.; Staeger, S., Dipl.-Ing.;
Kneißl, R., Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

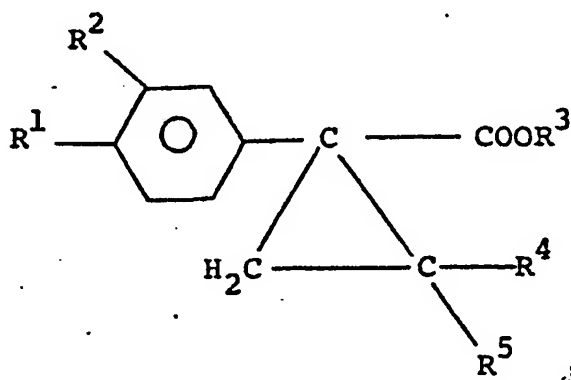
(72)

Erfinder:

Holan, George, Brighton; Walser, Reimund August, Box Hill;
Victoria (Australien)

P a t e n t a n s p r ü c h e

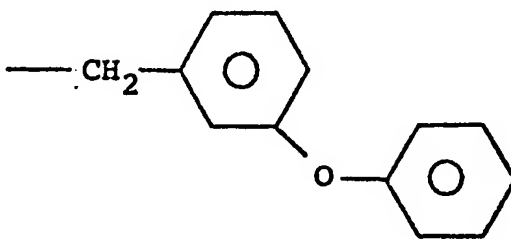
1. Cyclopropanverbindungen in den (+)-, (-)- und (\pm)-Formen der allgemeinen Formel I:



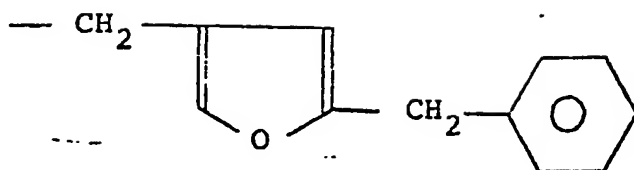
I

in der R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Äthyl-, Nitro- oder Aminogruppe steht, R² für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht oder wobei R¹ und R² miteinander eine Methylendioxygruppe bilden, R³ für ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder eine der folgenden Gruppen (a) bis (d) steht:

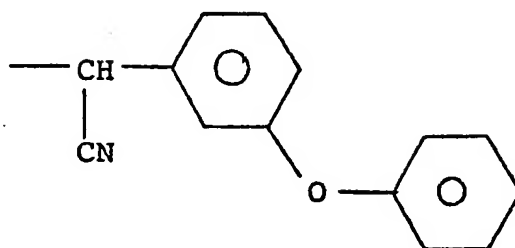
(a)



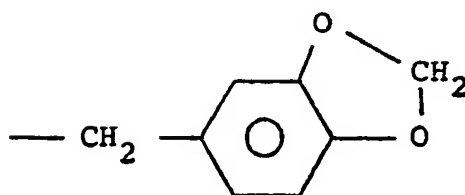
(b)



(c)



(d)



und R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Fluor-, Brom-, Chlor- oder Methylgruppe bedeuten.

2. 1-p-Chlorphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure und ihr Äthylester in ihren (+)-, (-)- und (\pm)-Formen.

3. 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure und ihr Äthylester in ihren (+)-, (-)- und (\pm)-Formen.
4. 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure und ihr Äthylester in ihren (+)-, (-)- und (\pm)-Formen.
5. 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dibromcyclopropan-1-carbonsäure und ihr Äthylester in ihren (+)-, (-)- und (\pm)-Formen.
6. 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-difluorcyclopropan-1-carbonsäure und ihr Äthylester in ihren (+)-, (-)- und (\pm)-Formen.
7. Die (+)-, (-)- und (\pm)-Formen der m-Phenoxybenzyl- und 2-Benzyl-4-furylmethylester der:
- a) 1-p-Chlorphenyl-1,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 - b) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 - c) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 - d) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dibromcyclopropan-1-carbonsäure,
 - e) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-difluorcyclopropan-1-carbonsäure,
 - f) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure.
8. Die (+)-, (-)- und (\pm)-Formen der m-Phenoxy- α -cyano-benzylester der:
- a) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 - b) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure.
9. Die 3,4-Methylenedioxybenzylester der 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure in ihren (+)-, (-)- und (\pm)-Formen.

10. Die (+)-, (-)- und (\pm)-Formen der m-Phenoxybenzylester der

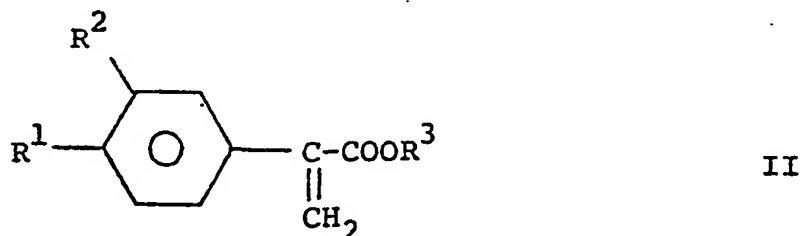
- a) 1-p-Methoxyphenyl-2-chlor-2-fluorcyclopropan-1-carbonsäure,
- b) 1-p-Äthoxyphenyl-2-brom-2-chlor-2-fluorcyclopropan-1-carbonsäure,
- c) 1-p-Äthylthiophenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
- d) 1-m-Tolyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
- e) 1-p-Äthylphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
- f) 1-p-Nitrophenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
- g) 1-Phenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
- h) 1-p-Aminophenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
- i) 1-p-Bromphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, bei denen R^3 eine der Gruppen (a) bis (d) ist, dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure (Formel I, $R^3 = H$) mit dem entsprechenden Alkohol R^3OH , worin R^3 für eine der Gruppen (a) bis (d) steht, verestert.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Veresterung durch direkte Reaktion des Alkohols mit der Säure oder nach einer Umwandlung der Säure und/oder des Alkohols in ein geeignetes reaktives Derivat durchführt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Veresterung durch eine Esteraustauschreaktion zwischen dem Alkohol und einem Niedrigalkylester der Säure durchführt.

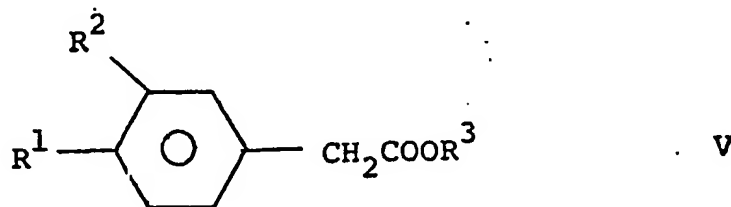
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure in Form ihres Niedrigalkylesters durch Additions des Carbens: CR^4R^5 , worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, an einen substituierten Phenylacrylsäureester der Formel II:



in der R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R^3 für eine Niedrigalkylgruppe steht, herstellt.

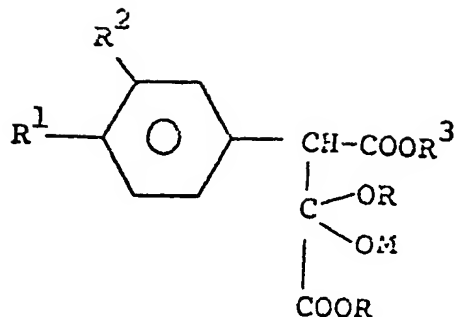
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man den Phenylacrylsäureester der Formel II in der Weise herstellt, daß man

- 1) den entsprechend substituierten Phenylelessigsäureester der Formel V:



mit einem Di-(niedrigalkyl)-oxalat in Gegenwart eines basischen Katalysators kondensiert, um eine Lösung eines Enolatsalzes der Formel IV:

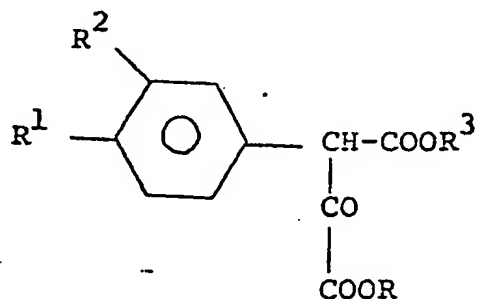
. 6.



IV

herzustellen,

- 2) die Lösung des Salzes IV ansäuert, um das entsprechende Phenylloxaloacetat III:



III

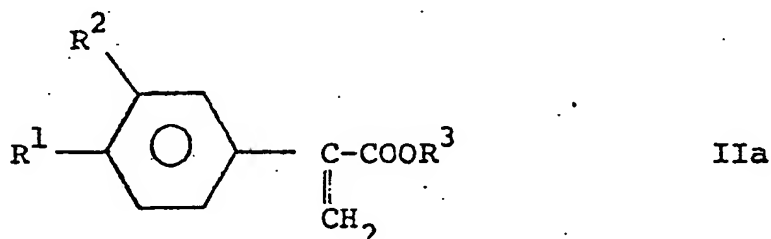
zu erhalten,

- 3) die Verbindung III mit Formaldehyd unter alkalischen Bedingungen zu dem entsprechenden Phenylhydroxyethylacetat umsetzt, das sich spontan zu dem Ester II dehydratisiert, wobei in den obigen Formeln R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, R und R^3 für Niedrigalkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, stehen und M für ein Alkalimetall steht.

7.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man den Phenylacrylsäureester der Formel II durch Dehydratisierung des Reaktionsprodukts herstellt, das durch Umsetzung des entsprechenden Esters der Phenyllessigsäure mit Paraformaldehyd in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Natriumalkoxid erhalten worden ist.

17. Modifizierung der Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man den Phenylacrylsäureester II gemäß Anspruch 14 durch eine beliebige geeignete Verfahrensweise in den Ester IIa:

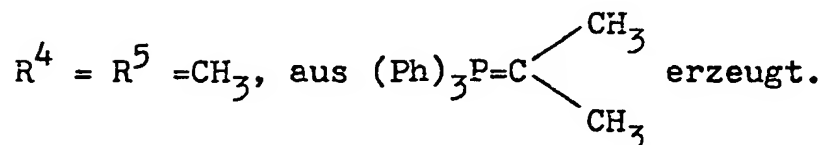


umwandelt, worin R^3 für eine der Gruppen (a) bis (d) steht, und daß man den Ester IIa sodann mit dem Carben: CR^4R^5 zu der angestrebten Verbindung der Formel I umsetzt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man das Carben: CR^4R^5 , worin $R^4 = Cl$ und $R^5 = F, Cl$ oder Br , durch Umsetzung des entsprechenden Haloforms $HCR^4_2R^5$ oder $HCR^4R^5_2$ mit Alkali in Gegenwart eines Phasenübertragungskatalysators herstellt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man das Carben: CR^4R^5 , worin $R^4 = R^5 = F$ oder Cl , aus $CF_2Cl-COONa$ bzw. CCl_3COONa erzeugt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man das Carben: CR^4R^5 , worin



21. Insektizid, dadurch gekennzeichnet, daß es wenigstens eine der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei R^3 für eine der Gruppen (a) bis (d) steht, eingearbeitet in ein geeignetes inertes Lösungsmittel, ein Gemisch von Lösungsmitteln oder in ein festes Gemisch, gegebenenfalls mit anderen Substanzen, wie Befeuchtungs-, Dispergierungs- und Klebemittel, enthält.

22. Insektizid nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin mindestens ein synergistisches oder potentiierendes Mittel der Klasse von Mikrosomen-Oxidase-Inhibitoren enthält.

23. Insektizid nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es als synergistische oder potentiierende Verbindung eine synergistische Pyrethrinverbindung enthält.

24. Insektizid nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die synergistische Pyrethrinverbindung eine der folgenden Verbindungen:

"Piperonylbutoxid", d.h. α -[2-(2-Butoxyäthoxy)-äthoxy]-4,5-methylenedioxy-2-propyltoluol

"Piperonylcyclonen", d.h. 3-Hexyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-cyclohexanon

"Sesoxan" (Sesamex), d.h. 2-(3,4-Methylenedioxyphenoxy)-3,6,9-trioxaundecan

- 9.

"Sulfoxid", d.h. 1,2-(Methylendioxy)-4-[2-(octylsulfinyl)-propyl]-benzol

n-Propylisom, d.h. Dipropyl-5,6,7,8-tetrahydro-7-methylnaphtho-[2,3-d]-1,3-dioxol-5,6-dicarboxylat

ist.

25. Insektizid nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die synergistische Verbindung "Sesoxan" oder Piperonylbutoxid ist, das in der 1/1000 bis 5-fachen Gewichtsmenge der Verbindung I verwendet wird.

26. Insektizid nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Menge von "Sesoxan" oder Piperonylbutoxid etwa 1/100 Gewichtsteil bis die gleiche Gewichtsteilmenge pro Gewichtsteil der Verbindung I ist.

PATENTANWÄLTE
DR.-ING. H. FINCKE, DIPL.-ING. H. BOHR
DIPL.-ING. S. STAEGER, DR. rer. nat. R. KNEISSL

DR.-ING. H. FINCKE
DIPL.-ING. H. DOHR
DIPL.-ING. S. STAEGER
DIPL.-ING. R. KNEISL
MÜLLERSTRASSE 31
8000 MÜNCHEN 5

23 NOV. 1976

- 10. 2653189

Mappe A 599

Order Nr. Holan 11 TGC

Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization,
Campbell / Australien

Cyclopropanverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und
diese Verbindungen enthaltende Insektizide

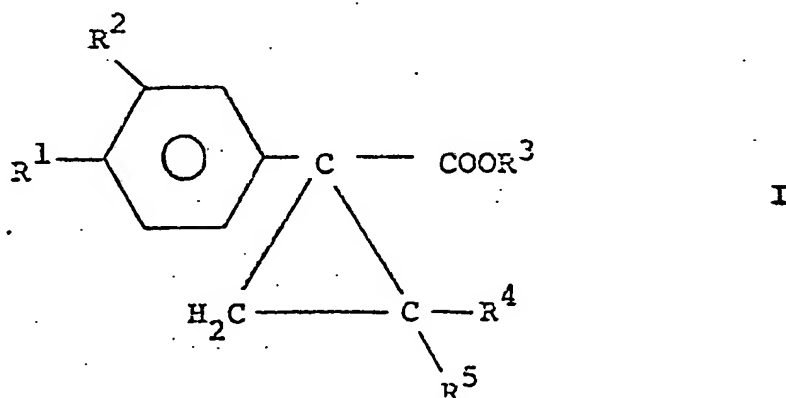
Priorität Australien vom 26.11.1975

Die Erfindung betrifft neue insektizide Verbindungen, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und neue diese Verbindungen enthaltende Insektizide.

Die hierin verwendete Bezeichnung "Insekt" wird hierin in ihrer breiten üblichen Bedeutung verwendet und sie schließt z.B. Spinnen, Milben, Würmer und andere Schädlinge ein, die im strengen biologischen Sinne nicht in die Klasse der Insekten eingeordnet werden. Die hierin verwendete Bezeichnung soll daher nicht nur diejenigen kleinen wirbellosen Tiere bezeichnen, die hauptsächlich zu der Klasse Insekten gehören, die sechsbeinige

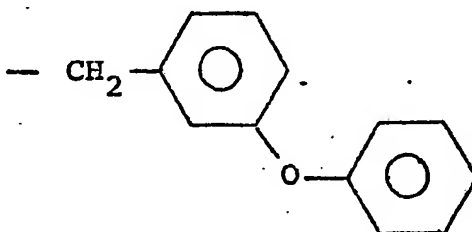
geflügelte Formen umfaßt, wie z.B. Käfer, Wanzen, Fliegen und dergleichen, sondern auch andere verwandte Klassen von Arthropoden, deren Glieder keine Flügel haben und gewöhnlich mehr als 6 Beine besitzen, wie z.B. Spinnen, Bohr-, Kugelassel und dergleichen und insbesondere solche der Art Acaridae, die Milben und Zecken einschließt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die allgemeine Formel:

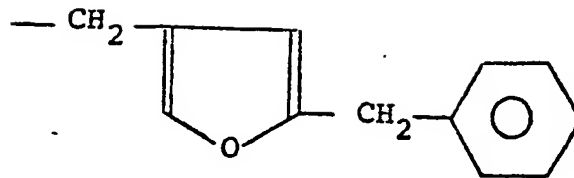


in der R^1 für ein Wasserstoffatom oder eine Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Äthyl-, Nitro- oder Aminogruppe steht, R^2 für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht oder wobei R^1 und R^2 miteinander eine Methylendioxygruppe bilden, R^3 für ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder eine der folgenden Gruppen (a) bis (d) steht:

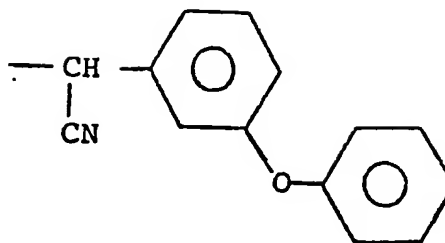
(a)



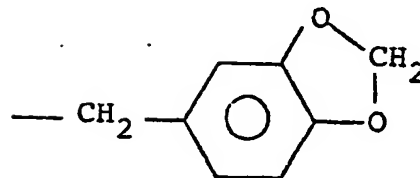
(b)



(c)



(d)



und R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Fluor-, Brom-, Chlor- oder Methylgruppe bedeuten.

Bekannte Verbindungen, die als verwandt zu den Verbindungen der Formel I angesehen werden können, sind solche, bei denen in den

13.

handelsüblichen Pyrethroiden die Gruppen (a) bis (c) als veresternde Gruppen mit Chrysanthemumsäure vorliegen. Die Säuren gemäß der Erfindung (Formel I, $R^3 = H$) und ihre Ester sind neu.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen R^3 eine der Gruppen (a) bis (d) ist, sind ausgenommen, wenn R^1 eine Aminogruppe ist, als Insektizide extrem aktiv und sie besitzen eine insektizide Aktivität mit einer Größenordnung höher als die meisten bekannten Insektizide. Diese Verbindungen haben auch die Eigenschaft einer Kontaktabweisung für Insekten.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen $R^1 = NH_2$, sind als Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen einsetzbar, bei denen R^1 für eine andere chemische Gruppe steht, wie es im Beispiel J gezeigt wird. Sie sind jedoch nicht als Insektizide aktiv.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen R^3 für H oder Niedrigalkyl steht, sind als Zwischenprodukte für die Herstellung der anderen Ester mit $R^3 = (a)$ bis (d) geeignet, wie es unten beschrieben wird.

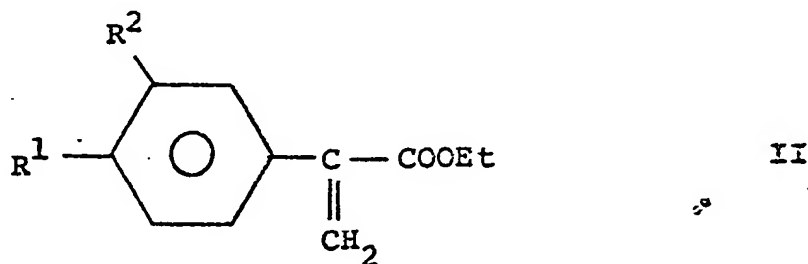
Die Verbindungen der Formel I sind optisch aktiv und sie können durch herkömmliche Methoden in ihre optischen Isomeren aufgelöst werden. Die Erfindung schließt somit die einzelnen optischen Isomeren der Verbindungen, sowie ihre racemischen Formen ein.

Es ist ferner zu beachten, daß sich die insektiziden Aktivitäten der optischen Isomeren der Verbindungen I ($R^3 = (a)$ bis (d)) um eine Größenordnung oder mehr unterscheiden können. Die (-)-Form (von der die Röntgenbeugung zeigt, daß sie eine S-Konfiguration hat) ist immer aktiver als die (+)-Form.

Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I ein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^3 eine der Gruppen (a) bis (d) ist, können durch Veresterung der freien Säure (Formel I, $R^3 = H$) mit dem entsprechenden Alkohol R^3OH , wobei R^3 eine der Gruppen (a) bis (d) ist, hergestellt werden. Die Veresterung kann durch alle geeigneten bekannten Methoden erfolgen, z.B. durch eine direkte Umsetzung oder durch eine vorhergehende Umwandlung der Säure und/oder des Alkohols in ein geeignetes reaktives Derivat oder durch eine Esteraustauschreaktion zwischen dem Alkohol R^3OH ($R^3 = (a) \text{ bis } (d)$) und einem Niedrigalkylester der Säure.

Die Säure (Formel I, $R^3 = H$) wird (in Form ihres Äthylesters) durch eine freie Radikaladdition des Carbens $:CR^4R^5$ (worin R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben) an einen substituierten Phenylacrylsäureester der Formel II:



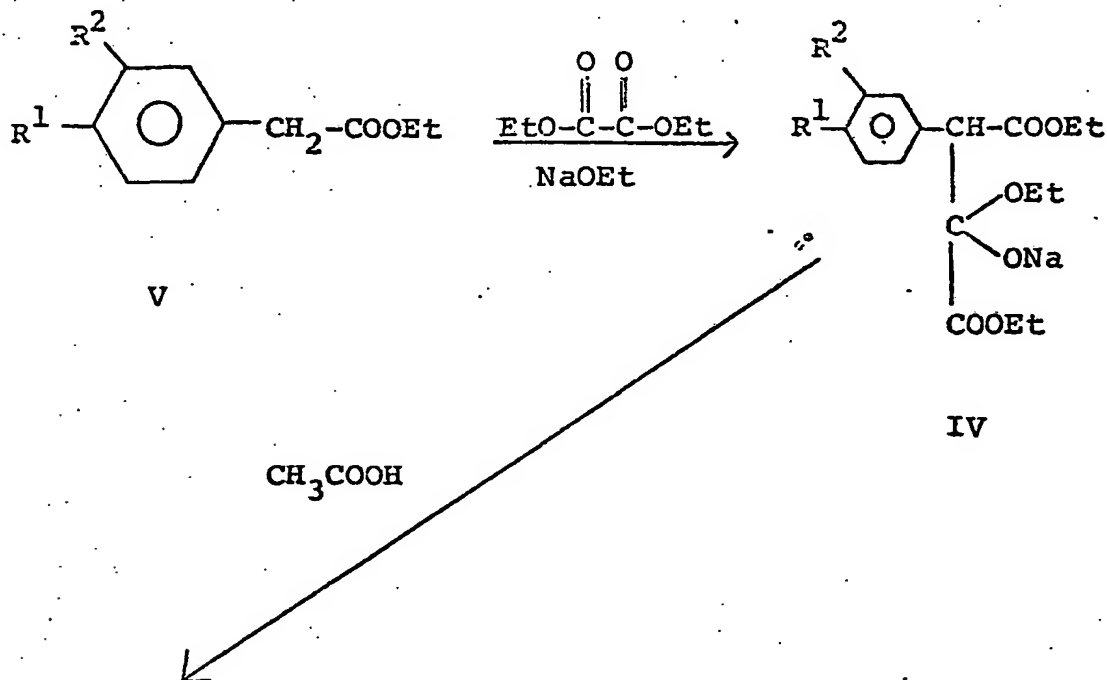
in der R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, hergestellt.

Die Ester II können nach folgender allgemeiner Arbeitsweise erhalten werden:

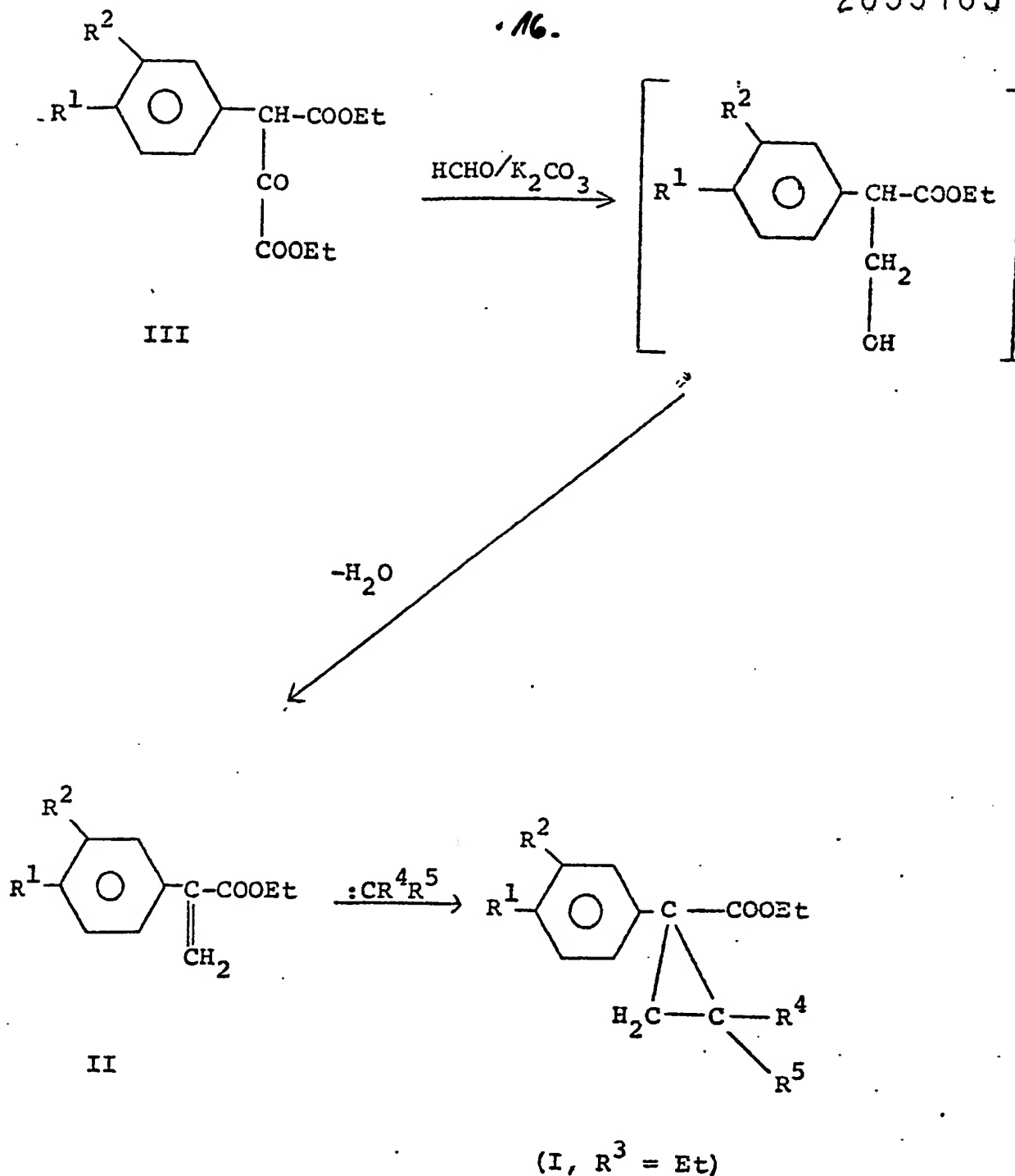
. 15 .

1. Der entsprechend substituierte Phenyllessigsäureester V wird mit einem Di(niedrigalkyl)-oxalat in Anwesenheit eines basischen Katalysators kondensiert, um ein Natriumenolatsalz IV zu bilden.
2. Die Lösung des Enolatsalzes wird angesäuert, um das entsprechende Phenyloxaloacetat III zu erhalten.
3. Die Verbindung III wird mit Formaldehyd unter alkalischen Bedingungen umgesetzt, wodurch das Phenylhydroxymethylacetat erhalten wird, das bei der Dehydratisierung (spontan) den Phenylacrylsäureester II liefert.

Diese Reaktionssequenz wird in dem folgenden Gesamtreaktionschema veranschaulicht. Naturgemäß können die dort speziell angegebenen Säuren und Basen durch andere geeignete Verbindungen ersetzt werden. Auch können andere Niedrigalkylester als die gezeigten Äthylester verwendet werden.



16.

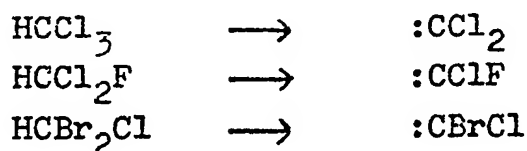


Die Gruppe $\text{:CR}^4\text{R}^5$ kann von einer der folgenden Quellen erzeugt werden:

1. Im Falle, daß $R^4 = \text{Cl}$ und $R^5 = \text{F, Cl oder Br}$, durch Umsetzung des entsprechenden Haloforms HCR_2^4R^5 oder

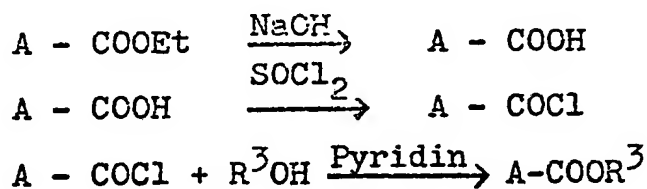
. 17.

HCR^4R^5_2 mit Alkali in Gegenwart eines Phasenübertragungskatalysators, z.B. Triäthylbenzylammoniumchlorid,

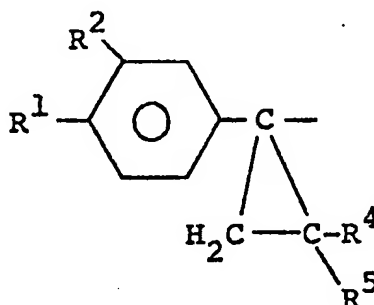


2. im Falle, daß $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{F}$ oder Cl , aus $\text{CF}_2\text{Cl}-\text{COONa}$ bzw. $\text{CCl}_3-\text{COONa}$;
3. im Falle, daß $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$, aus $(\text{Ph})_3\text{P} = \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$

Der allgemeine Gedanke zur Bildung der erfindungsgemäßen Ester ist wie folgt:



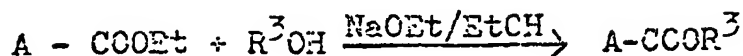
Darin bedeutet A die Gruppe:



in der R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^3 für eine der oben definierten Gruppen (a) bis (d) steht.

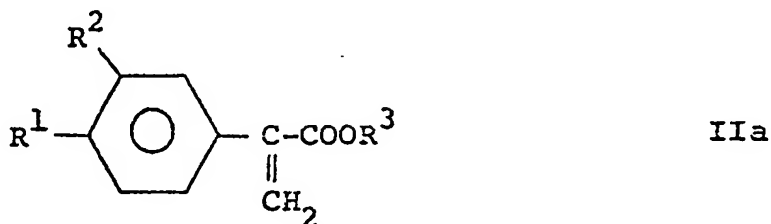
118-

Alternativ kann der Äthylester direkt wie folgt umgewandelt werden:



Die Phenylacrylsäuren (Formel II) können auch, zwar mit niedriger Ausbeute, nach einer Methode hergestellt werden, die sich von der Methode von G. Schwenker, H. Meyer und S. Strauss "Arch. Pharmac.", 305, 839 (1972) ableitet. Dabei geht man so vor, daß man den entsprechenden Ester der Phenylelessigsäure mit Paraformaldehyd in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Natriumalkoxid umsetzt. Der so hergestellte α -hydroxymethylierte Phenylelessigsäureester ist zwar stabil, doch wurde festgestellt, daß er zu dem Acrylat dehydratisiert werden kann (diese letztere Stufe wurde in dieser Publikation nicht beschrieben).

Bei einer Modifizierung der oben beschriebenen allgemeinen Methode kann der Phenylacrylsäureester II durch eine beliebige geeignete Verfahrensweise in den Ester IIa umgewandelt werden:



worin R^3 für eine der Gruppen (a) bis (d) steht.

Der Ester IIa wird sodann mit dem Carben: CR^4R^5 unter Bildung der gewünschten Verbindung der Formel I umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel IV, wie sie oben beschrieben werden, sind gleichfalls neu und sie bilden ebenfalls einen Teil dieser Erfindung.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen können in ein geeignetes inertes Lösungsmittel oder ein Gemisch von Lösungsmitteln oder in ein festes Gemisch mit oder ohne andere Substanzen, wie z.B. Befeuchtungs-, Dispergierungs- und Klebemittel, eingearbeitet werden. Die Verbindungen können in solchen Zusammensetzungen entweder als einziges toxisches Mittel oder in Kombination mit anderen Insektiziden, wie Pyrethrum, Rotenon, oder mit fungiziden oder bakteriziden Mitteln verwendet werden, um Mittel bzw. Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, die für Haushalt- und Landwirtschaftsstäube und -sprayzubereitungen, für Textilbeschichtungs- und -imprägnierungszwecke und dergleichen geeignet sind. Die Verbindungen können auch in geeigneten organischen Lösungsmitteln aufgelöst werden, um Lösungen mit erhöhter Gebrauchsfähigkeit zu erhalten. Die neuen Verbindungen können auch in eine wässrige Suspension gebracht werden, indem man Lösungen in organischen Lösungsmitteln der Verbindungen in Wasser dispergiert. Die neuen Verbindungen können auch mit einem inerten, feinverteilten, festen Verdünnungsmittel oder Träger vermischt werden. Die insektiziden Verbindungen können in ihren ursprünglichen Formen oder in Lösung zugemischt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegenüber schädlichen Insekten vieler Arten, beispielsweise Motten, Moskitos, Fliegen, Käfern und dergleichen, wirksam.

Im besonderen können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Vorteil mit anderen Substanzen, die eine synergistische oder potentiierende Wirkung haben, kombiniert werden. Im allgemeinen gehören solche Substanzen zur Klasse der Mikrosomen-Oxidase-

Inhibitoren, d.h. es handelt sich um Verbindungen, die die Entgiftung der Insektizide in den Insekten durch Einwirkung von oxidativen Enzymen inhibieren. Typische Substanzen dieser Art sind die synergistischen Pyrethrinverbindungen, von denen nachstehend einige Beispiele angegeben werden:

Übliche Bezeichnung	Chemische Bezeichnung
Piperonylbutoxid	α -[2-(2-Butoxyäthoxy)äthoxy]-4,5-methylenedioxy-2-propyltoluol
Piperonylcyclonen	3-Hexyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-cyclohexanon
"Sesoxan" (Sesamex)	2-(3,4-Methylenedioxyphenoxy)-3,6,9-trioxaundecan
"Sulfoxid"	1,2-(Methylenedioxy)-4-[2-(octylsulfinyl)-propyl]-benzol
n-Propyl-isom	Dipropyl-5,6,7,8-tetrahydro-7-methyl-naphtho-[2,3-d]-1,3-dioxol-5,6-dicarboxylat

("Sesoxan", "Sesamex" und "Sulfoxid" sind eingetragene Warenzeichen).

Es wurde festgestellt, daß "Sesoxan" (hergestellt von Shulton Inc., Clifton, N.J., USA) als Potentiator besonders gut geeignet ist. Die verwendete Menge von "Sesoxan" kann von der 1/1000 bis zu der fünffachen Gewichtsmenge der Verbindung I variieren, wobei der bevorzugte Bereich etwa 1/100 Gewichtsteil bis zum gleichen Gewichtsteil ist. Piperonylbutoxid ist in ähnlichen Mengen gleichfalls ein geeigneter Potentiator.

Die Herstellung und die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den folgenden Beispielen näher erläutert.

Alle Temperaturen werden in °C angegeben.

Beispiel A

Das folgende Beispiel zeigt die allgemeine Methode zur Bildung der 2-Arylacrylsäureester (Formel II).

Äthyl-2-(p-äthoxyphenyl)-acrylat:

Aus Natrium (13,9 g) und überschüssigem Äthanol frisch hergestelltes alkoholfreies Natriumäthoxid wurde in trockenem Benzol (200 ml) aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension wurde im Verlauf von 15 min Diäthylloxalat (88,5 g) gegeben. Äthyl-p-äthoxyphenylacetat (V) (114,2 g) wurde zu der resultierenden klaren gelben Lösung im Verlauf von 30 min bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach einer weiteren Zeitspanne von 1 h verfestigte sich das Reaktionsgemisch. Das feste Natriumdiäthyl-2-p-äthoxyphenyl-3-äthoxy-3-oxidooxaloacetat (IV) wurde mit Äther verrührt und gut gewaschen. Die kombinierten Ätherwaschflüssigkeiten wurden zu einem geringen Volumen eingedampft, wodurch eine zweite Ausbeute des Salzes erhalten wurde.

Die kombinierte Ausbeute betrug 227,4 g.

Das Natriumsalz wurde angesäuert, indem es portionsweise zu einer gut gerührten Emulsion von gleichen Teilen von Diäthyläther und verdünnter Essigsäure (ungefähr 10%) gegeben wurde. Nach Abtrennung der Ätherschicht wurde diese mit Wasser und verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde das resultierende Öl aus Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) kristallisiert, wodurch Diäthyl-2-p-äthoxyphenyloxaloacetat (III) 143,8 g (85%), Fp. 59 bis 60°C, erhalten wurde.

- 22 -

Der Ketoester III (143,8 g) wurde in verdünnter Formaldehydlösung (62 ml 37%iges Formaldehyd + Wasser 220 ml) gerührt. Zu der Suspension wurde eine Kaliumcarbonatlösung (54,5 g in Wasser 280 ml) tropfenweise zugesetzt. Nach beendigter Zugabe wurde Äther zu der gerührten Suspension gegeben, um den gummiartigen gebildeten Niederschlag aufzulösen. Nach weiteren 15 min begann eine Gasentwicklung. Nach beendigter Gasentwicklung (etwa nach 2 h) wurde das Reaktionsgemisch mit weiterem Äther extrahiert und die kombinierten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingedampft. Die Ausbeute an Äthyl-2-(p-äthoxyphenyl)acrylat (II) (isoliert als gelbes Öl) betrug 97,8 g (79,8%).

Die folgenden Beispiele B bis F zeigen die allgemeine Methode zur Bildung der 2-Arylcyclopropanester und -säuren (Formel I, $\text{R}^3 = \text{Et}$ und H).

Beispiel B

Äthyl-1-p-äthoxyphenyl-2,2-dichlor-1-cyclopropancarboxylat
(Formel I, $\text{R}^3 = \text{Et}$):

Äthyl-2-p-äthoxyphenylacrylat (22,0 g), Chloroform (23,9 g) und Triäthylbenzylammoniumchlorid (0,2 g, gelöst in Äthanol (0,4 ml)) wurden miteinander unter einer Argonabdeckung gerührt. Natriumhydroxid (50 ml 50 gew.-%ige Lösung) wurde zu der Lösung im Verlauf von 10 min gegeben und die Temperatur wurde auf 40°C ansteigen gelassen. Das Gemisch wurde ohne äußeres Kühlen weitere 3 h lang umsetzen gelassen, wobei Methylenchlorid zugesetzt wurde, um das Rühren der dicken Aufschlämmung zu erleichtern. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser (200 ml) abgeschreckt, mit Methylenchlorid extrahiert und nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und schließlich über wasser-

freiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Öl bei 80 bis 90°C bei 1×10^{-6} Torr destilliert. Die Ausbeute an Äthylester (Formel I, $R^3 = Et$) betrug 24,65 g.

Beispiel C

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure (Formel I, $R^3 = H$):

Der Äthylester (24,65 g) wurde in der Weise hydrolysiert, daß er 1 h mit 1N-Natriumhydroxid am Rückfluß gekocht wurde, wobei Äthanol zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt wurde, um eine homogene Lösung zu bilden. Das Äthanol wurde im Vakuum abgedampft und die Lösung wurde mit verdünnter HCl neutralisiert. Nach einer Behandlung mit Aktivkohle wurde sie in Eis abgekühlt.

Die Säure kristallisierte in reinem Zustand aus der Lösung. Ausbeute 21,8 g (79,5%), Fp. 135 bis 137°C.

Beispiel D

Äthyl-1-p-äthoxyphenyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat:

Isopropyltriphenylphosphoniumjodid (10,8 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran unter einer Argonabdeckung bei Raumtemperatur suspendiert. Zu dieser Suspension wurde n-Butyllithium (18 ml einer 1,42M-Lösung in Hexan) über 5 min zugegeben. Nach weiterem 30-minütigen Rühren wurde Äthyl-2-p-äthoxyphenylacrylat (5,51 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) tropfenweise zu der tiefroten Lösung gegeben, während die Temperatur zwischen 22 und 30°C gehalten wurde. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde die Lösung 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktions-

gemisch wurde sodann in Eiswasser abgeschreckt und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen und Eindampfen der Ätherschicht wurde das resultierende Öl bei 90°C (1×10^{-6} Torr) destilliert. Das Öl, $n_D^{24} = 1,5198$, wurde zu der Säure ohne weitere Reinigung hydrolysiert.

Beispiel E

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure:

Der Ester wurde 6 h in einer Lösung von KOH (10 g) in einen Äthanol/Wasser-Gemisch (150 ml 50%) am Rückfluß gekocht. Das Äthanol wurde abgedampft und die Lösung wurde mit Äther extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde angesäuert, wodurch 5,1 g der reinen Säure erhalten wurden, Fp. 104 bis 105°C.

Beispiel F

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-difluorcyclopropan-1-carbonsäure:

Äthyl-2-p-äthoxyphenylacrylat (11,0 g) wurde in Sulfolan (50 ml) auf 160 bis 170°C erhitzt. Zu dieser Lösung wurde trockenes Natriumchlordifluoracetat (15,3 g) im Verlauf von 1 h portionsweise zugesetzt. Nach weiteren 30 min wurde die Lösung in Eiswasser rasch abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand wurde bei 60 bis 70°C (1×10^{-4} Torr) destilliert, wodurch 6,05 g des Esters als gelbes Öl erhalten wurden.

Der Ester (5,4 g) wurde in NaOH (2N)-Äthanollösung hydrolysiert, wodurch 5,2 g der Säure erhalten wurden. Fp. 82 bis 83°C, aus Petroläther/CH₂Cl₂.

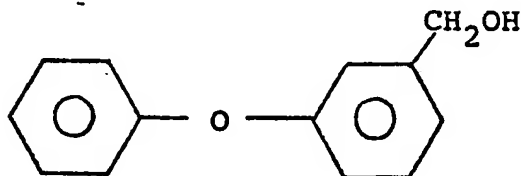
Beispiel G

Dieses Beispiel zeigt die allgemeine Bildungsmethode der Ester von 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure (Formel I, $R^3 = (a) \text{ bis } (d)$).

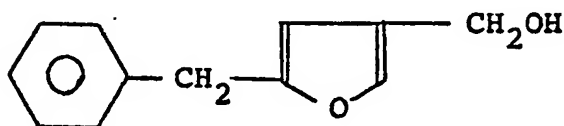
a) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonylchlorid:

Die 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure (1,38 g) wurde auf einem Wasserbad mit Thionylchlorid (1,19 g) 15 min lang am Rückfluß gekocht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde sodann im Vakuum (1 Torr) eingedampft und der Rückstand von Carbonylchlorid wurde ohne weitere Reinigung mit einem der Alkohole (a), (b), (c) oder (d) umgesetzt:

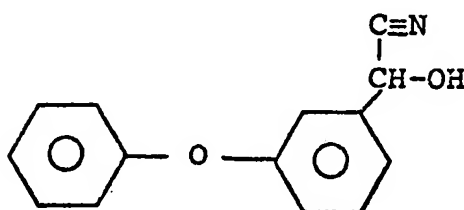
(a)



(b)

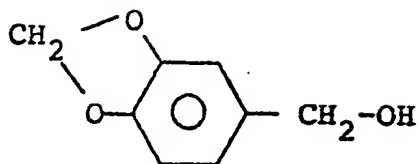


(c)



.26.

(d)



b) Bildung der Ester:

Der Alkohol und das Pyridin im Molverhältnis 1 : 1,5 in der fünffachen Volumenmenge Benzol wurden zu dem Säurechlorid gegeben (im Molverhältnis von 1, gelöst in der fünffachen Volumenmenge Petroläther (Kp. 60 bis 80°C)).

Das Gemisch wurde 10 h lang reagieren gelassen. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Produkt entweder im Vakuum destilliert oder aus Petroläther kristallisiert.

Beispiel H

Dieses Beispiel zeigt die Herstellungsmethode der m-Phenoxy- α -cyanobenzylester, d.h. den Fall, daß R³ die m-Phenoxy- α -cyanobenzylgruppe (c) ist.

Kaliumcyanid (1,30 g), gelöst in Wasser (5 ml), wurde portionsweise zu m-Phenoxybenzaldehydbisulfitsalz (3,02 g) gegeben. Äther (5 ml) wurde sodann zugesetzt und der gummiartige Niederschlag wurde gerührt, um eine feine Dispersion zu bilden. Diese Dispersion wurde weitere 3 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt wurde nacheinander mit Wasser, Natriumbisulfidlösung, Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet.

Das Cyanohydrin (2,16 g; gelbes Öl) wurde sofort ohne weitere Reinigung mit dem jeweiligen Säurechlorid nach der Methode des Beispiels G umgesetzt.

Beispiel I

Auflösung der optischen Isomeren der 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure:

Zu der racemischen Säure (3 g) wurde (+)- α -Methylbenzylamin (1,5 ml) in Äthylacetat (25 ml) zugegeben und die Lösung wurde auf 40°C erhitzt. Nach 4-tägigem Stehenlassen wurden 3,82 g fester Niederschlag von (+)-Benzylamin-(-)-säuresalz gesammelt. Dieser wurde aus Äthylacetat (90 ml) umkristallisiert, worauf aus einer kleineren Menge (50 ml) des gleichen Lösungsmittels und anschließend aus Aceton (25 ml) umkristallisiert wurde. Die Kristallisationen wurden in Intervallen von 24 h bei Raumtemperatur (19 bis 23°C) durchgeführt. Die letzte Umkristallisation lieferte weiße Nadeln des (-)-Säuresalzes, 0,68 g, Fp. 172°C.

Das (-)-Säuresalz wurde in Äthanol aufgelöst und mit HCl (2N) versetzt. Der nach 24 h gebildete kristalline Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und zweimal aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Die (-)-Säure, 0,38 g (Fp. 167°C) hatte eine spezifische Drehung von $\alpha_D = -91,8$, gemessen auf einem Zeiss-Polarimeter in einer 2-cm-Zelle bei 13°C.

Zu den kombinierten Filtraten der Isolierung des (-)-Säuresalzes wurde Salzsäure zugesetzt und die isolierte unreine (+)-Säure wurde mit (-)- α -Methylbenzylamin (1,5 ml) in Äthylacetat (20 ml) behandelt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der feste Rückstand (1,5 g) wurde in 48 h aus Äthylacetat kristallisiert, wodurch Nadeln (0,60 g), Fp. 173°C, erhalten wurden. Die

(+)-Säure wurde aus diesem Salz durch Behandlung mit methanolischer HCl erhalten. Die (+)-Säure wurde aus wäbrigem Äthanol (0,38 g) umkristallisiert (Fp. 167°C). Die spezifische Drehung (α_D) betrug $+91,0$, gemessen bei 13°C .

Die optisch aktiven m-Phenoxybenzylester wurden aus den aufgelösten Säuren durch die im Zusammenhang mit der racemischen Säure beschriebenen Methoden hergestellt.

Der (-)-Säureester hatte eine spezifische Drehung α_D von $-30,5$, während der (+)-Säureester eine α_D von $+30,5$, gemessen bei 13°C , hatte.

Beispiel J

m-Phenoxybenzyl-1-p-bromphenyl-2,2-dichlorcyclopropancarboxylat (Formel I, $R^1 = \text{Br}$) aus m-Phenoxybenzyl-1-p-aminophenyl-2,2-dichlorcyclopropancarboxylat (Formel I, $R^1 = \text{NH}_2$):

m-Phenoxybenzyl-1-p-aminophenyl-2,2-dichlorcyclopropancarboxylat (4,28 g) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 40%igem Bromwasserstoff (5,87 ml) in Eisessig (10 ml) gegeben und es wurde auf 10°C abgekühlt. Die Verbindung wurde durch Zugabe von Natriumnitrit (0,7 g) diazotiert. Zu dieser Lösung wurden Kupferflocken (0,3 g) gegeben und die Temperatur wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur ansteigen gelassen. Das abgesonderte schwarze Öl wurde in Dichlormethan und Eiswasser aufgenommen. Die resultierenden Schichten wurden aufgetrennt und die wässrige Schicht wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanextrakte wurden kombiniert, mit Wasser, verdünnter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde

durch Eindampfen entfernt und das resultierende Öl wurde durch Chromatographie auf einer Kieselsäuresäule mit Dichlormethan als Eluierungsmittel gereinigt.

4,30 g (Ausbeute 87%) eines hellgelben viskosen Öls wurden bei der Reinigung erhalten.

Beispiel K

Dieses Beispiel beschreibt die Herstellung von α -hydroxymethylierten Phenylessigsäuren nach der Methode von Schwenker, Meyer und Strauss und ihre anschließende Dehydratisierung und Hydrolyse zu Phenylacrylsäuren, die, wie zuvor, zur Herstellung der Cyclopropan-carbonsäuren verwendet werden können.

Äthyl-2-p-äthoxyphenyl-3-hydroxypropionat:

Eine Natriumäthoxidlösung in Äthanol (0,5M, 18 ml) wurde zu einer Lösung von Äthyl-p-äthoxyphenylacetat (30 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (180 ml) unter einer Argonabdeckung gegeben. Das Gemisch wurde 5 min lang gerührt und trockener para-Formaldehyd (5,4 g) wurde zugesetzt. Nach 19-stündigem Rühren wurde Essigsäure (1,5 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde in Eis rasch abgekühlt und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das resultierende Öl kristallisierte aus Petroläther (40 bis 60°C), wodurch 27,8 g eines Produkts mit einem Fp. von 35 bis 35°C erhalten wurden.

Analyse: berechnet: C 65,28 H 7,52

theoretische Werte für $C_{13}H_{18}O_4$: C 65,53 H 7,61

• 30 •

2-p-Äthoxyphenylacrylsäure:

Das Äthyl-2-p-äthoxyphenyl-3-hydroxypropionat (0,7 g) wurde 7 h lang in Kaliumhydroxidlösung (20%, 2 ml) am Rückfluß gekocht. Es wurde mit verdünnter HCl angesäuert und die rohe Säure (0,46 g, Fp. 103 bis 107°C) wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dibromcyclopropancarbonsäure:

Die Acrylsäure (0,29 g) wurde mit Natriumhydroxid (50%, 1 ml) und Bromoform unter Verwendung von Triäthylbenzylammoniumchlorid als Katalysator nach der Methode des Beispiels B umgesetzt. Nach der Isolierung wurden 0,16 g eines Produkts erhalten, das mit dem authentischen Material identisch war, welches durch Hydrolyse des Esters des Beispiels 7, Tabelle I, erhalten worden war.

Beispiele 1 bis 37

Nach den allgemeinen Methoden der Beispiele A bis J wurden die in Tabelle I angegebenen Verbindungen hergestellt. Die Tabelle I enthält auch andere Analysen- und Identifizierungsdaten.

Tabelle I

Bsp. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Analyse (%)			errechnet			F(Br)	C	H	Cl	F(Br)	C	H	Cl	F(Br)	C	H	Cl	F(Br)	C	H	Cl	Kp. (Druck, Torr)	Kp. (Druck, Torr)	Sp. C
1	Cl	H	C ₂ H ₅	Cl	Cl	Cl	49,3	3,89	36,9	49,1	3,77	36,2	95	(1x10 ⁻⁶)																
2	Cl	H	H	Cl	Cl	Cl	45,4	2,72	40,0	45,2	2,66	40,1																		111
3	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅	Cl	Cl	Cl	55,8	5,32	23,7	55,5	5,32	23,4	80-90	(1x10 ⁻⁶)																
4	C ₂ H ₅ O	H	H	Cl	Cl	Cl																								137
5	—OCH ₂ O—	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	Cl	51,2	4,04	23,2	51,5	3,99	23,4																		74
6	-OCH ₂ O-	H	H	Cl	Cl	Cl	48,0	2,99	25,8	48,0	2,93	25,8																		161
7	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅	Br	Br	Br	42,6	4,42	-	(40,5)	42,9	4,11	-																	142
8	C ₂ H ₅ O	H	H	Br	Br	Br	39,8	3,42	-	(43,7)	39,6	3,32	-																	142
9	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅	F	F	F	62,3	5,96	-	13,7	62,2	5,97	-																	81
10	C ₂ H ₅ O	H	H	F	F	F	59,4	5,02	-	15,9	59,5	4,99	-																	81

31.

Fortsetzung Tabelle I

Insektizide Ester

11	Cl	H	A	Cl	Cl	61,8	3,80	23,8	61,7	3,92	23,9	155(1x10 ⁻⁶)	51
12	Cl	H	B	Cl	Cl	60,8	4,10	24,6	60,6	3,93	24,4		
13	C ₂ H ₅ O	H	A	Cl	Cl	66,1	5,00	15,4	66,6	4,85	15,5		
14	C ₂ H ₅ O	H	B	Cl	Cl	64,9	5,22	16,2	64,7	4,98	15,9		
15	—OCH ₂ O—		A	Cl	Cl	63,1	3,97	15,5	63,0	3,95	15,5		58
16	—OCH ₂ O—		B	Cl	Cl	62,0	4,12	15,9	62,0	4,07	15,6		45
17	C ₂ H ₅ O	H	A	Br	Br	54,9	4,08	(29,3)	55,0	4,06	(29,3)		
18	C ₂ H ₅ O	H	B	Br	Br	54,2	4,15	(29,5)	54,0	4,15	(29,9)		
19*	(-)C ₂ H ₅ O	H	A	Cl	Cl	wie Nr. 13							
20*	(+)C ₂ H ₅ O	H	A	Cl	Cl	wie Nr. 13							
21	C ₂ H ₅ O	H	A	F	F	71,1	5,22	9,0	70,7	5,27	9,0		
22	C ₂ H ₅ O	H	B	F	F	70,3	5,38	9,1	68,9	5,44	9,2		
23	C ₂ H ₅ O	H	C	Cl	Cl			64,7	4,4	14,7	(N; 2,9)		
24	—OCH ₂ O—		C	Cl	Cl			62,3	3,55	14,7	(N; 2,9)		
25	C ₂ H ₅ O	H	A	CH ₃	CH ₃	78,1	6,93	- (0; 15,1)	77,9	6,77	(0; 15,4)		
26	C ₂ H ₅ O	H	B	CH ₃	CH ₃	77,1	6,77	- (0; 15,7)	77,2	6,98	(0; 15,8)		

*beziehen sich auf die optischen Isomeren (vgl. Text)

709823/0985

- 32 -

2653189

~~-24-~~

Fortsetzung Tabelle I

Insektizide Ester

27	C ₂ H ₅ O	H	D	Cl	Cl	58,62	4,36	17,7	58,69	4,43	17,3	
28	CH ₃ O	H	A	F	Cl	67,64	4,76	8,4	4,7	67,53	4,72	8,3 4,5
29	C ₂ H ₅ O	H	A	Br	Cl	60,21	4,60	7,2	(16,2)	59,84	4,42	7,1 (15,9)
30	C ₂ H ₅ S	H	A	Cl	Cl	63,50	4,71	15,1		63,42	4,68	15,0
31	H	CH ₃	A	Cl	Cl	67,40	5,08	17,0		67,48	4,68	16,6
32	C ₂ H ₅	H	A	Cl	Cl	68,34	5,14	16,1		68,03	5,02	16,1
33	NO ₂	H	A	Cl	Cl	60,11	3,81	15,6		60,27	3,74	15,5
34*	(-)-C ₂ H ₅ O	H	A	CH ₃	CH ₃	wie Nr. 25				wie Nr. 25		([α] _D = -13,3)
35	H	H	A	Cl	Cl	66,55	4,53	18,2		65,84	4,52	17,7
36	NH ₂	H	A	Cl	Cl	64,42	4,60	16,7		64,49	4,47	16,6
37	Br	H	A	Cl	Cl	51,41	3,18	15,9	(7,9)	56,12	3,48	14,41 (16,24) 160° bei 10 ⁻⁶ Torr

709823/0985

2653189

~~-25-~~

33

-34.

Fortsetzung Tabelle I

Beispiel Nr.	NMR* $\delta(\text{ppm})$	IR ν_{max} (cm^{-1})-COOR
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11	Quartett, 2,33	1735
12	Quartett, 2,35	1745
13	Quartett, 2,30	1738
14	Quartett, 2,33	1735
15	Quartett, 2,35	1727
16	Quartett, 2,30	1730
17	Quartett, 2,47	1740
18	Quartett, 2,45	1735
19		
20		
21	Multiplett, 2,21	1740
22	Multiplett, 2,24	1738
23	Quartett, 2,33	1750
24	Quartett, 2,32	1750
25	Quartett, 1,38	1730
26	Quartett, 1,38	1730

* die für $-\text{CH}_2-$ des Cyclopropanrings gegebenen Werte

35.

Fortsetzung Tabelle I

27	Quartett, 2,32	1735
28	Multipletts 2,7, 1,9	
29	Dubletts 2,58, 2,64, 2,08	
30	Quartett, 2,32	1740
31		
32	Quartett, 2,32	1740
33	Quartett, 2,50	1745
34		
35	Quartett, 2,30	1740
36	Quartett, 2,22	1740
37	Quartett, 2,40	1745

Beispiel 38

Die biologische Aktivität der neuen Ester der Beispiele 11 bis 37 wurde in einer Versuchsreihe untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengestellt.

Die insektizide Aktivität und das Abweisungsvermögen wurden gegenüber der gemeinen Stubenfliege *Musca domestica* und der Schafschmeißfliege *Lucilia cuprina* untersucht. Die acarizide Aktivität wurde gegenüber den Larven der australischen Rinderzecke *Boophilus microplus* gemessen. Es wurden hierbei folgende Methoden angewendet:

1. Stubenfliege:

a) Insektizide Aktivität:

Mit einem DDT-empfindlichen Standardstamm (WHO/IN/1) von *M. domestica* wurden Tests durchgeführt. Die Verbindung wurde in

einer Acetonlösung durch eine Mikrospritze in das Dorsum des Thorax von zwei Tage alten weiblichen Fliegen verabreicht, die aus Puppen mit einem mittleren Gewicht von 2,2 bis 2,5 g/100 Puppen ausgeschlüpft waren. Die ausgewachsenen Fliegen wurden mit einem nur aus Wasser und Zucker bestehenden Futter gefüttert und bei 26°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70% gehalten. Die Sterblichkeiten wurden 48 h nach der Behandlung gezählt und mit denjenigen von acetonbehandelten Kontrolltieren verglichen. Fliegen, die sich nicht mehr bewegen konnten oder nicht mehr normal stehen konnten, wurden als tot angesehen. Die LD₅₀-Werte wurden durch ein Logit-Computerprogramm erhalten, das auf drei Wiederholungen jeweils mit 10 Fliegen bei jedem Dosierungswert aufgebaut war. Der bei den gleichen Bedingungen für DDT ermittelte LD₅₀-Wert war 0,26/µg/Fliege.

b) Potentierung:

Die Verbindungen wurden auch zusammen mit der potentiierenden Verbindung "Sesoxan" bei den obengenannten Insekten getestet, wobei 0,5 Mikroliter einer 1%igen Acetonlösung (Gewicht/Volumen) von "Sesoxan" mit der Testverbindung verabreicht wurde.

Die Sterblichkeiten wurden 48 h nach der Behandlung gezählt und mit denjenigen von Aceton- und Aceton/Potentiator-Kontrolltieren verglichen.

Der LD₅₀-Wert wurde, wie oben beschrieben, ermittelt. Für DDT betrug mit dem gleichen Potentiator der LD₅₀-Wert 0,24 µg/Fliege.

Etwa dieselben Potentierungswerte wurden erhalten, als das "Sesocan" durch eine gleiche Menge von Piperonylbutoxid ersetzt wurde.

c) Insektenabweisung:

Abweisungstests wurden mit dem gleichen Stamm der Stubenfliege wie bei den Sterblichkeitstests durchgeführt. Weibliche Fliegen, die mindestens zwei Tage alt waren und denen zuvor kein Protein verfüttert worden war, wurden am Tag vor dem Test genommen, mit CO_2 betäubt und in Haltebehälter mit jeweils 20 Fliegen abgezählt. Die Behälter wurden mit Wasser und fester Saccharose beschickt. Am Testtag wurden das Futter und das Wasser am Morgen (9.00 Uhr) entfernt. Da die Tests nur zwischen 12.00 Uhr und 17.30 Uhr durchgeführt wurden, mußten die Fliegen daher mindestens 3 h vor dem Test hungern.

Bei dem Test wurden anziehende Köder verwendet, auf die die jeweilige Verbindung aufgebracht worden war. Die Köder wurden den Fliegen ausgesetzt und es wurde die Anzahl von Fliegen gezählt, die sich auf jedem Köder niederließen. Die Köder bestanden aus Aluminiumkappen mit einer Fläche von $5,94 \text{ cm}^2$, die mit Bäckerhefe im Gemisch mit Wasser gefüllt waren und die leicht erhitzt worden waren, um einen festen Oberflächenfilm zu bilden.

Acht Gruppen mit jeweils 20 Fliegen wurden bei einem Versuch verwendet, bei dem sieben Scheiben mit einer abgestuften Verdünnungsreihe der Testverbindung unter Verwendung von Aceton als Lösungsmittel behandelt wurden. Als Kontrolle wurde eine Scheibe verwendet, die nur mit Aceton behandelt worden war. Die Konzentration der Verbindung erstreckte sich von $0,031 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, wobei sie sich bei jedem Wert bis zu $2,0 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ verdoppelte. 100 Mikroliter jeder Lösung wurden gleichmäßig über die Oberfläche jeder Scheibe pipettiert und dort belassen, bis das Aceton verdampft war.

Die Testfliegen wurden in Standardmaschenkäfige mit den Abmessungen 205 mm x 205 mm x 255 mm hineingelassen und 10 min vor der Einführung der behandelten Scheiben in jeden Käfig in dem Testraum akklimatisieren gelassen, welcher bei einer Temperatur von $26^{\circ}\text{C} + 1^{\circ}\text{C}$ und einer relativen Feuchtigkeit von ungefähr 60% gehalten wurde. Vor der Verwendung waren die Scheiben auf der Rückseite markiert worden und sie wurden sodann willkürlich vermischt, um eine Voreingenommenheit beim Zählen zu vermeiden. Bei der 30-min-Periode des Tests wurde die Anzahl der Fliegen auf der Oberfläche jeder Scheibe in der ersten und zweiten min nach Einführung der Köder und sodann alle 2 min gezählt. Auf diese Weise wurden für jede Konzentration 16 Zählungen erhalten, deren Gesamtergebnisse sodann für eine Regressionsanalyse des Konzentrationseffekts verwendet wurden. Auch wurde die Gesamtanzahl der Niederlassungen für jede Konzentration ermittelt und zur Errechnung des Abweisungsindex (AI) herangezogen. Alle Wiederholungstests wurden mit frischen Fliegen und Ködern durchgeführt. Die Verbindungen wurden in drei Wiederholungen des Tests geprüft.

Die Gesamtanzahl von Fliegen, die auf jeder Scheibe bei den sieben Konzentrationswerten gezählt worden war, wurde summiert und gemittelt. In der folgenden Gleichung ist diese Zahl als (N) bezeichnet. Darin bedeutet (C) die Anzahl der Fliegen, die auf der Kontrollprobe gezählt wurde:

$$\frac{C - N}{C + N} \times 100 = \text{Abweisungsindex (AI)}$$

2. Schafschmeißfliege:

a) Insektizide Aktivität:

Die Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegenüber einem

dielddrinempfindlichen Stamm (LBB) getestet, der vor der Dielddrin-anwendung im Feld gesammelt worden war.

Die Testverbindung wurde in Acetonlösung mit einer Menge von 0,5 μ l mit einer Drummond-Mikropipette dem Dorsum des Thorax von 2 bis 3 Tage alten weiblichen Exemplaren verabreicht. Die ausgewachsenen Fliegen wurden nur mit Wasser und Zucker gefüttert und bei 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 bis 70% gehalten. Die Sterblichkeiten wurden nach 24 h bestimmt. Sterbende Fliegen wurden als tot angesehen. Die LD₅₀-Werte, ausgedrückt als Konzentration, wurden aus einem Probit/log-Dosis-Diagramm unter Verwendung eines Computerprogramms interpoliert und in μ g gemäß Tabelle II umgewandelt.

Die Vergleichs-LD₅₀-Werte für DDT und Dielddrin sind 0,17 und 0,025 μ g/Insekt.

b) Potentierung:

Die Potentierung mit "Sesoxan" wurde, wie oben beim Test mit der Stubenfliege, untersucht.

c) Abweisung:

Die Abweisung wurde, wie oben im Zusammenhang mit den Tests mit den Stubenfliegen, ermittelt, mit der Ausnahme, daß die Köder aus einem Agargel bestanden, das frisches Rinderblut enthielt.

3. Rinderzecke:

Die Bestimmung der Sterblichkeiten erfolgte mit Paketen von 7 bis 14 Tage alten Larven der Rinderzecke *Boophilus microplus*, wobei die von B.F. Stone in "Inheritance of resistance to or-

ganophosphorus acaricides in the cattle tick *Boophilus microplus*", Aust. J. Biol. Sci., 21, 309 bis 319 (1968) beschriebene Methode verwendet wurde.

Die Sterblichkeiten wurden 24 h nach Verabreichung der Verbindungen gezählt.

Tabelle II

Insektizide und acarizide Aktivität

Bei- spiel Nr. siehe Tabel- le I	LD ₅₀ µg/♀	Stubenfliege + Sesoxan-LD ₅₀ Insekt µg/♀ Insekt	Abwei- sungs- index	andere Aktivität Schmeißfliege = Lucilia cuprina
11	0,35	0,009	77	
12	0,32	0,0079	86	
13	0,078	0,0063	66	Rinderzeckenlarven 100% Abtötung bei 0,1%, Schmeißflie- gen-LD ₅₀ = 0,09 µg/ Insekt
14	0,29	0,0011	89	Schmeißfliegenab- weisung 81
15	0,23	0,0071		
16	0,08	0,0046	45	Schmeißfliegenab- weisung 50
17	0,18	0,0062		
18	0,29	0,007		
19	0,078	0,0016		Schmeißfliegenab- weisung 56
20	3,0	0,013		Schmeißfliegenab- weisung 28
21	0,55	0,0028		
22	0,32	0,0095		
23	0,22	0,029		
24	0,10	0,02	82	

25	>2,0	0,03	
26	>2,0	0,04	
27	0,32	0,05	26
28	0,20	0,007	
29	1,5	0,05	
30	1,0	0,01	
31	>1,0	0,061	57
32	0,14	<0,01	
33	0,8	0,02	
34	1,0	0,023	
35	1,4	0,019	
36	>32	>32	
37	0,8	0,08	

Beispiel 39

Die folgenden Beispiele beschreiben insektizide Mittel gemäß der Erfindung. Alle Teile sind auf das Gewicht bezogen.

a) Sprayformulierung:

Die folgende Zusammensetzung ist für eine Sprühanwendung geeignet:

Verbindung der Formel I	4,0
"Sesoxan" oder Piperonylbutoxid	1,0
deodorisiertes Kerosin	79,4
alkyliertes Naphthalin	16,0

b) Aerosol:

Die folgenden Materialien werden auf übliche Weise in einen geeigneten Bombenbehälter eindosiert, der abgeschlossen und mit einem Ventil versehen ist.

. 42 .

Verbindung der Formel I	3,0
Potentiator	1,0
Methylenchlorid	10,0
Freon 12	43,0
Freon 11	43,0

c) Wasserdispersierbares Pulver:

Die folgende gepulverte Zusammensetzung ist zur Dispergierung in Wasser, um als Spray angewendet zu werden, vorgesehen:

Verbindung der Formel I	50,0
synthetische feine Kieselsäure	30,0
Alkylarylnatriumsulfonat	1,5
Methylcellulose (15 cp.)	0,25
Attapulgit	8,25.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.